

VU Research Portal

Hoeveel klinische geneesmiddelenstudies worden uiteindelijk gepubliceerd?. Fase 1-studies blijven achter in aantal publicaties

Van Den Bogert, C. A.; Souverein, Patrick C.; Brekelmans, Cecile T.M.; Janssen, Susan W.J.; Koeter, Gerard H.; Leufkens, H. G.M.; Bouter, Lex M.

published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Van Den Bogert, C. A., Souverein, P. C., Brekelmans, C. T. M., Janssen, S. W. J., Koeter, G. H., Leufkens, H. G. M., & Bouter, L. M. (2017). Hoeveel klinische geneesmiddelenstudies worden uiteindelijk gepubliceerd?. Fase 1-studies blijven achter in aantal publicaties. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161(28), [d1498].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Hoeveel klinische geneesmiddelenstudies worden uiteindelijk gepubliceerd?*

FASE 1-STUDIES BLIJVEN ACHTER IN AANTAL PUBLICATIES

C.A. (Sander) van den Bogert, Patrick C. Souverein, Cecile T.M. Brekelmans, Susan W.J. Janssen, Gerard H. Koëter, H.G.M. (Bert) Leufkens en Lex M. Bouter

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1576

DOEL	Het vaststellen van de incidentie en determinanten van non-publicatie in een nationaal cohort van klinische geneesmiddelenstudies.
OPZET	Retrospectief cohortonderzoek.
METHODE	Alle klinische geneesmiddelenstudies die in 2007 door de Nederlandse erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissies (METC's) zijn beoordeeld werden gevolgd tot minimaal 8 jaar na de METC-beoordeling. De primaire uitkomstmaat was publicatie als peer-reviewed artikel. Potentiële determinanten waren de sponsor, fase, indiener, deelnemende centra, of wel of geen therapeutisch effect werd verwacht, type studie, registratiestatus van de geneesmiddelen in de studie, type geneesmiddelen, type proefpersonen, oncologiestudie, al dan niet prospectieve registratie van de studie, en voortijdige beëindiging van de studie. Verbanden tussen de potentiële determinanten en publicatie werden geëvalueerd door multivariate logistische regressie waarbij de gecorrigeerde oddsratio (OR) en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) werden berekend.
RESULTATEN	Van de gevolgde 574 studies waren er 8 jaar na METC-beoordeling 334 (58%) gepubliceerd als peer-reviewed artikel. Determinanten die een statistisch significant hogere kans op publicatie gaven, waren fase 2 (60% gepubliceerd), fase 3 (73% gepubliceerd), en studies anders dan fase 1-4 (60% gepubliceerd) versus fase 1-studies (35% gepubliceerd); internationale multicentrische studies (alleen binnen de EU: 68% gepubliceerd; ook buiten de EU: 72% gepubliceerd) versus monocentrische studies (45% gepubliceerd), prospectief geregistreerde studies (75% gepubliceerd) versus niet-prospectief geregistreerde studies (48% gepubliceerd), en volgens plan afgemaakte studies (64% gepubliceerd) versus voortijdig beëindigde studies (33% gepubliceerd).
CONCLUSIE	Hoewel non-publicatie van klinische geneesmiddelenstudies lijkt te zijn verbeterd vergeleken met eerder onderzoek, is het publicatiepercentage nog steeds verre van optimaal. Vooral fase 1-studies, monocentrische studies, niet prospectief geregistreerde of voortijdig beëindigde studies worden vaak niet gepubliceerd.

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in PLoS One (2016;11:e0167709) met als titel 'Non-publication is common among phase 1, single-center, not prospectively registered, or early terminated clinical drug trials'. Afgedrukt met toestemming.

Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), afd. Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht.

Drs. C.A. van den Bogert, apotheker (tevens: CCMO, Den Haag, en RIVM, Bilthoven); dr. P.C. Souverein, farmaco-epidemioloog; prof.dr. H.G.M. Leufkens, apotheker en farmaco-epidemioloog. Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, Den Haag. Dr. C.T.M. Brekelmans, arts-epidemioloog; prof.dr. G.H. Koëter, longarts n.p. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, domein Volksgezondheid en Zorg, afd. Effecten Volksgezondheid, Bilthoven. Dr. S.W.J. Janssen, moleculair bioloog. VU medisch centrum, afd. Epidemiologie en Biostatistiek, Amsterdam. Prof.dr. L.M. Bouter, epidemioloog. Contactpersoon: dr. P. Souverein (p.c.souverein@uu.nl).

Het niet publiceren van resultaten van klinisch geneesmiddelenonderzoek (non-publicatie) is al decennialang reden tot zorg; anderen kunnen immers geen lering trekken uit de bevindingen als de onderzoekers deze niet publiceren. Investerings in onderzoek worden zo niet ten volle benut.^{1,2} Bovendien is aangetoond dat non-publicatie vaker voorkomt bij studies met negatieve resultaten dan bij positieve resultaten.³⁻⁵ Dit veroorzaakt vertekening in de literatuur en medische richtlijnen, de zogenoemde publicatiebias. Om optimaal gebruik te maken van financiële investeringen in onderzoek en om publicatiebias terug te dringen, hebben verschillende instanties, overheden en organisaties in de loop der jaren richtlijnen en wetten geïntroduceerd die maximale transparantie beogen van al het medische onderzoek waar proefpersonen bij betrokken zijn.⁶⁻¹⁰

Naast de aversie tegen het publiceren van negatieve resultaten worden in de literatuur andere oorzaken voor

TABEL Publicatiepercentages van de klinische geneesmiddelenstudies per potentiële determinant voor publicatie

determinant	aantal studies (n = 574)	gepubliceerd; n (%) (n = 334)
sponsor		
farmaceutische industrie	352	208 (51,9)
onderzoeker (industrie is medefinancier)	71	37 (52,1)
onderzoeker (geen financiering door industrie)	151	89 (58,9)
fase		
fase 1	119	41 (34,5)
fase 2	130	78 (60,0)
fase 3	172	125 (72,7)
fase 4	57	32 (56,1)
anders dan fase 1-4*	96	58 (60,4)
indiener		
'contract research organization'	214	107 (50,0)
onderzoeker	360	227 (63,1)
deelnemende centra		
monocentrisch	349	113 (45,4)
multicentrisch, alleen binnen Nederland	54	29 (53,7)
multicentrisch, alleen binnen de EU	82	56 (68,3)
multicentrisch, ook buiten de EU	189	136 (72,0)
verwacht over therapeutisch effect		
therapeutisch effect verwacht†	356	230 (64,6)
geen therapeutisch effect verwacht	218	104 (47,7)
studie-opzet		
interventie	517	309 (59,8)
invasief, observationeel‡	45	19 (42,2)
niet-invasief, observationeel	12	6 (50,0)

non-publicatie beschreven.¹¹ De meeste literatuur over non-publicatie is echter gedateerd, of de onderzoekers konden door een beperkte beschikbaarheid van gegevens slechts een deel van alle onderzochte studies tot het stadium van publicatie volgen. Om een actueel en compleet beeld te krijgen van het percentage ongepubliceerde studies, en van de factoren die verband houden met het niet publiceren van klinische onderzoeksresultaten, hebben wij de frequentie en determinanten van non-publicatie onderzocht in een cohort geneesmiddelenstudies die zijn beoordeeld door de Nederlandse erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) in 2007.

METHODE

De opzet van ons onderzoek werd gepubliceerd vóór de gegevensanalyse.¹² Wij gebruikten ToetsingOnline, de

database die wordt beheerd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), voor selectie van alle klinische geneesmiddelenstudies die in 2007 door de Nederlandse METC's zijn beoordeeld. Het gebruik van ToetsingOnline voor de selectie van het cohort verzekerde een complete selectie van alle klinische geneesmiddelenstudies binnen Nederland binnen het gestelde tijdsvenster, omdat registratie van geneesmiddelenstudies in deze database wettelijk verplicht is sinds 2006.

De primaire uitkomstmaat in ons onderzoek was publicatie van de geneesmiddelenstudie als peer-reviewed artikel. Alleen artikelen die ten minste enkele resultaten van de studie rapporteerden werden gerekend als publicatie. Abstracts voor congrespresentaties werden niet meegenomen. Twee onderzoekers zochten onafhankelijk van elkaar naar publicaties volgens een gevalideerd stappenplan, via PubMed, Embase en Google Scholar. Daarnaast verzonden

determinant	aantal studies (n = 574)	gepubliceerd; n (%) (n = 334)
registratiestatus geneesmiddelen in studie		
ten minste 1 niet-geregistreerd geneesmiddel	306	167 (54,6)
alle geneesmiddelen geregistreerd, maar ten minste 1 bestudeerd buiten de geregistreerde indicatie	147	96 (65,3)
alle geneesmiddelen geregistreerd en bestudeerd binnen de geregistreerde indicatie	121	71 (58,7)
type geneesmiddelen		
reguliere geneesmiddelen	549	317 (57,7)
bijzondere geneesmiddelengroep§	25	17 (68,8)
type proefpersonen		
≥ 18 jaar en wilsbekwaam	532	312 (58,6)
< 18 jaar en/of wilsonbekwaam	42	22 (52,4)
ziektegebied		
oncologie	113	75 (66,4)
anders dan oncologie	461	259 (56,2)
prospectief geregistreerd of niet		
prospectief geregistreerd	215	161 (74,9)
niet prospectief geregistreerd	359	173 (48,2)
afgemaakt of beëindigd		
afgemaakt volgens plan	472	300 (63,6)
voortijdig beëindigd	102	34 (33,3)

* Studies niet primair bedoeld om de werking van het geneesmiddel te onderzoeken of verder te ontwikkelen, maar waarin het middel wel werd gebruikt door de proefpersonen.

† Studies werden als therapeutisch beschouwd als de proefpersonen redelijkerwijs een therapeutisch voordeel konden verwachten door deelname.

‡ In observationele studies beoogt de onderzoeker de situatie niet te veranderen, maar hem zo accuraat mogelijk te beschrijven. Voorbeelden van invasieve procedures zijn penetratie van huid of mucosa met behulp van instrumenten, röntgenfoto's of MRI, het inbrengen van een instrument in het lichaam, of psychologisch belastend observationeel onderzoek, zoals het creëren van een ongebruikelijke situatie die negatieve emoties kan oproepen bij de proefpersoon.

§ Vaccins, radiofarmaca, somatische celtherapie, oligonucleotiden.

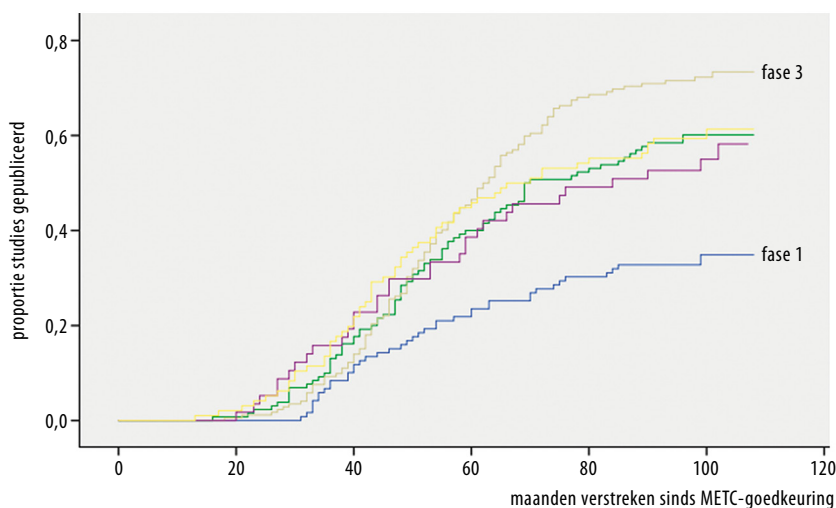
|| Prospectieve registratie was gedefinieerd als registratie van de studie op clinicaltrials.gov of ISRCTN.com, ten laatste een maand na de datum van METC-goedkeuring.

wij een vragenlijst naar alle onderzoekers die een studie hadden aangemeld; hierin konden zij aangeven of en zo ja, waar hun studie was gepubliceerd – en zo niet, wat de reden was voor het niet publiceren. De datum van de eerste publicatie werd gebruikt om de tijd tot publicatie te berekenen. Onderzoekers die hun studie bij ToetsingOnline aanmelden zijn verplicht bepaalde studiekenmerken in te vullen op het Algemeen Beoordelings- en Registratie(ABR)-formulier; deze kenmerken werden geanalyseerd als potentiële determinanten. Overige potentiële determinanten waren voortijdige beëindiging van de studie en of de studie prospectief was geregistreerd in de registers die in 2007 operationeel waren, te weten: clinicaltrials.gov of ISRCTN.com. De tabel bevat een compleet overzicht van de potentiële determinanten.

Het percentage gepubliceerde trials werd berekend over

alle studies die waren goedgekeurd door de METC en vervolgens ook van start waren gegaan. Voor elke categorie van determinanten werden de frequenties en bivariate en multivariate, ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds-ratios (OR's) en betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend; hiervoor gebruikten wij logistische regressie met stapsgewijze selectie van het model. Met een Kaplan-Meier-curve werd de tijd tot publicatie vanaf de METC-beoordeling gevisualiseerd, gestratificeerd naar fase van het geneesmiddelenonderzoek.

Online studieregisters waarin men studieresultaten of samenvattingen daarvan kan publiceren worden vaak gezien als een belangrijke oplossing voor non-publicatie. Daarom hebben we, als additionele analyse, onderzocht of de resultaten van studies die niet in de literatuur waren gepubliceerd wél waren opgenomen in een van de twee destijds gangbare registers voor klinisch onderzoek,



FIGUUR Kaplan-Meier-curves van de proportie gepubliceerde geneesmiddelenstudies in een cohort van 574 studies die in 2007 waren beoordeeld door een Nederlandse medisch-ethische toetsingscommissie (METC). De curves zijn gestratificeerd naar de fase van de studie (fase 1: —; fase 2: —; fase 3: —; fase 4: —; anders dan fase 1-4: —).

namelijk clinicaltrials.gov of het International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)-register.

RESULTATEN

In 2007 beoordeelden de Nederlandse METC's 622 geneesmiddelenstudies, waarvan er 19 een negatief oordeel ontvingen, 19 nooit van start zijn gegaan, en 10 volgens de onderzoekers nog niet waren afgerond in december 2015. Van de resterende 574 waren er 334 (58%) gepubliceerd in de literatuur na een follow-upduur van 8-9 jaar na de METC-goedkeuring.

In tabel 1 laten wij de publicatiepercentages per potentiële determinant zien. Vergelijken met fase 1-studies hadden fase 2-studies een hogere kans op publicatie (gecorrigeerde OR: 2,6; 95%-BI: 1,1-5,9), net als fase 3-studies (gecorrigeerde OR: 4,1; 95%-BI: 1,7-10,0) en studies anders dan fase 1-4-studies (gecorrigeerde OR: 3,2; 95%-BI: 1,5-6,5). Studies die waren aangemeld door een onderzoeker werkzaam bij een ziekenhuis of farmaceutisch bedrijf, hadden een hogere kans op publicatie dan studies met een 'contract research organization' als indiener (gecorrigeerde OR: 1,7; 95%-BI: 1,1-2,8). Daarnaast hadden internationale multicentrische studies een hogere kans op publicatie dan monocentrische studies, zowel studies binnen de EU (gecorrigeerde OR: 2,6; 95%-BI: 1,1-4,4) als buiten de EU (gecorrigeerde OR: 2,0; 95%-BI: 1,0-4,0).

Invasief-observationele studies hadden een lagere kans op publicatie dan interventiestudies (gecorrigeerde OR: 0,4; 95%-BI: 0,2-0,9), net als niet-prospectief geregis-

treerde studies vergeleken met prospectief geregistreerde studies (gecorrigeerde OR 0,5; 95% BI 0,3-0,8). Voortijdig beëindigde studies hadden ook een lagere kans op publicatie dan studies die waren afgemaakt volgens plan (gecorrigeerde OR: 0,2; 95%-BI: 0,1-0,3). De gestratificeerde Kaplan-Meier-curves in figuur 1 laten zien dat tegen het einde van de follow-up de publicatiepercentages een plateau hadden bereikt.

De vragenlijst leverde een lage respons op: van slechts 55 van de 240 niet-gepubliceerde studies gaf de indiener of de indienende organisatie een reactie, nadat wij maximaal 2 verzoeken naar hun e-mailadres hadden gestuurd. De belangrijkste gerapporteerde reden om niet te publiceren was 'andere prioriteiten' (18% van de respondenten). Andere redenen waren: geen klinisch relevante en/of statistisch significante resultaten (15%), afwijzing van het manuscript door een tijdschrift (13%), het manuscript was nog in voorbereiding (11%), of dat onvoldoende participanten waren geïncludeerd (11%).

Van de 240 ongepubliceerde studies waren slechts van 23 studies (10%) samenvattingen te vinden in studieregisters. De kwaliteit van deze samenvattingen was van 16 studies (70%) onvoldoende om een duidelijke conclusie te kunnen formuleren over de onderzoeksvraag.

BESCHOUWING

Het non-publicatiepercentage van 42% dat wij vonden betekent dat non-publicatie nog altijd vaak voorkomt. De respons op de vragenlijst was echter laag en we zijn er

LEERPUNTEN

slechts voor 23% van de ongepubliceerde studies in geslaagd om in kaart te brengen wat de reden was voor de non-publicatie.

Hoewel we niet weten of de ongepubliceerde studies vaker negatieve resultaten hadden dan de gepubliceerde studies, is de kans op vertekening in de literatuur groot. Non-publicatie komt het vaakst voor bij fase 1-studies, monocentrische studies, niet prospectief geregistreerde en voortijdig beëindigde studies. Er waren nog twee determinanten die statistisch significant verband hielden met non-publicatie, namelijk het aanmelden door een 'contract research organisation' en een invasief-observationale opzet van de studie. Daarvan hing de eerste sterk samen met de determinant 'fase 1'. Daarnaast was het aantal invasief-observationale studies laag, wat de interpretatie van het verband met non-publicatie bemoeilijkt. De determinanten fase 1, monocentrische studie en 'niet prospectief geregistreerd' zijn bovendien sterk onderling gecorreleerd, wat erop wijst dat vooral studies met deze determinanten in elkaar verenigd vaak niet worden gepubliceerd.

Een post-hocanalyse wees uit dat het lage publicatiepercentage niet gold voor fase 1-studies in de oncologie (68% van de oncologische fase 1-studies was gepubliceerd). Een verklaring voor deze bevinding kan worden gevonden in het feit dat deze studies meestal bij patiënten worden uitgevoerd en daarom dus een directere link hebben met de klinische praktijk dan fase 1-studies bij gezonde proefpersonen.

Het publicatiepercentage van 58% is relatief hoog vergeleken met eerdere studies in andere landen en contexten.^{3,13-15} Onze resultaten wijzen er daarnaast op dat het publicatiepercentage van fase 3-studies – veelal de bevestigende, gerandomiseerde studies die de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel op klinische uitkomstmaten onderzoeken – aan de beterende hand is; waar eerder werd aangetoond dat slechts de helft van dergelijke studies werd gepubliceerd, was dat in ons cohort 73%. Andere, recentere cohortstudies bevestigen dit hogere percentage.¹⁶ Ook de fase 1-studies waren vaker gepubliceerd in ons onderzoek vergeleken met eerder onderzoek in de Franse setting.¹⁴

Wij pleiten voor het nastreven van publicatie van alle klinische studies, ongeacht de uitkomst of fase. Dat geldt ook voor fase 1-studies bij gezonde proefpersonen. Een voorbeeld dat het belang van publicatie illustreert is de TGN1412-trial, waarbij door een verkeerd berekende startdosering ernstige immunologische bijwerkingen met blijvende schade optraden bij de proefpersonen. Onderzoek wees uit dat ruim 10 jaar eerder al een fase 1-studie was uitgevoerd met een vergelijkbaar geneesmiddel waarbij eveneens immunologische bijwerkingen waren opgetreden. Die studie was nooit gepubliceerd.¹⁷

De publieke online-registers nemen weliswaar enkele

- **Publicatie van alle klinische geneesmiddelenstudies is van groot belang om vertekening in de literatuur te voorkomen en geïnvesteerde onderzoeksgelden optimaal te benutten.**
- **In de Nederlandse setting wordt 58% van alle klinische geneesmiddelenstudies die door een METC zijn goedgekeurd gepubliceerd binnen 8-9 jaar na de beoordeling door de METC.**
- **Fase 1-studies, monocentrische studies, niet vooraf geregistreerde en voortijdig beëindigde studies hebben een verhoogde kans om niet te worden gepubliceerd.**
- **Hoewel het publicatiepercentage tegenwoordig beter is dan wat uit eerder onderzoek naar voren is gekomen, is er ruimte voor verdere verbetering van transparantie in klinisch geneesmiddelenonderzoek.**

nadelen van het publiceren als wetenschappelijk artikel weg – onder andere afwijzing door het tijdschrift en grote tijdsinvestering – maar bleken in ons onderzoek het probleem van non-publicatie slechts in beperkte mate op te lossen. Deze bevinding komt overeen met de resultaten van ander recent onderzoek.^{18,19} Om het traject van klinische studies daadwerkelijk transparanter te maken, van goedkeuring van het protocol tot aan de publicatie van de resultaten, zou het publicatiepercentage op centrumniveau openbaar gemaakt kunnen worden.

CONCLUSIE

Van de klinische geneesmiddelenstudies in Nederland wordt 42% niet gepubliceerd. Deze mate van non-publicatie lijkt een verbetering te zijn ten opzichte van eerder onderzoek, maar is nog altijd verre van optimaal. Vooral de fase 1-studies, monocentrische studies, niet prospectief geregistreerde en voortijdig beëindigde studies werden vaak niet gepubliceerd.

Collega's van de CCMO hielpen bij de data-extractie. Daarnaast verleenden de erkende METC's ondersteuning van en medewerking aan het project. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) hielp bij het versturen van de vragenlijst. Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder de medewerking van de onderzoekers die tijd en energie hebben gestoken in het invullen van onze vragenlijst.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 8 februari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1498

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1498**

LITERATUUR

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374:86-9.
- 2 Ioannidis JP. Clinical trials: what a waste. *BMJ*. 2014;349:g7089.
- 3 Bardy AH. Bias in reporting clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:147-50.
- 4 Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4:1529-41.
- 5 Tam VC, Tannock IF, Massey C, Rauw J, Krzyzanowska MK. Compendium of unpublished phase III trials in oncology: characteristics and impact on clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29:3133-9.
- 6 Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Title VIII - Clinical trial databases. Public Law 110-85. September 27, 2007.
- 7 Tweede Kamer der Staten-Generaal. Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met de evaluatie van deze wet en herstel van onvolledige implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG. Dossier 31452, vergaderjaar 2010-2011. Uitgevoerd per 1 juli 2012.
- 8 European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) Position - Transparency of information on clinical trials included in the proposed EU database (Article 78 of the Proposal for a Regulation on Clinical Trials). www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia_key_messages_transparency_final_10.12.2012-updated_o.pdf, geraadpleegd op 2 november 2016.
- 9 ICMJE. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Update december 2015. www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf, geraadpleegd op 2 november 2016.
- 10 Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny MP. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med*. 2015;12:e1001819.
- 11 Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-72.
- 12 van den Bogert CA, Souverein PC, Brekelmans CT, et al. Occurrence and determinants of selective reporting of clinical drug trials: design of an inception cohort study. *BMJ Open*. 2015;5:e007827.
- 13 de Jong JP, Ter Riet G, Willems DL. Two prognostic indicators of the publication rate of clinical studies were available during ethical review. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1342-50.
- 14 Decullier E, Chan AW, Chapuis F. Inadequate dissemination of phase I trials: a retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000034.
- 15 Easterbrook PJ, Matthews DR. Fate of research studies. *J R Soc Med*. 1992;85:71-6.
- 16 Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ*. 2013;347:f6104.
- 17 Expert Scientific Group on phase one clinical trials. Final report. Norwich: The Stationery Office; 2006.
- 18 Piller C. Failure to report: A STAT investigation of clinical trials reporting. 13 december 2015. www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation, geraadpleegd op 29 maart 2016.
- 19 Chen R, Desai NR, Ross JS, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ*. 2016;352:i637.